

## 明 細 書

### 高透水性中空糸膜型血液浄化器

#### 技術分野

- [0001] 本特許出願は日本国特許出願第2003-209839号について優先権を主張するものであり、ここに引用することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。
- [0002] 本発明は安全性およびモジュール組み立て性に優れた、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する医療用高透水性中空糸型血液浄化器に関する。

#### 背景技術

- [0003] 腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。
- [0004] 中空糸膜を用いた透析モジュールは、通常中空糸内空部に血液を流し、外側部に透析液を向流で流し、血液から透析液への拡散に基づく物質移動により尿素、クレアチニンなどの低分子量物質を血中から除くことを主眼としている。さらに、長期透析患者の増加に伴い、透析合併症が問題となり、近年では透析による除去対象物質は、尿素、クレアチニンなどの低分子量物質のみではなく、分子量数千の中分子量から分子量1〜2万の高分子量の物質まで拡大し、これらの物質をも除去できることが血液浄化膜に要求されている。特に、分子量11700の $\beta$ 2ミクログロブリンは手根管症候群の原因物質であることがわかっており除去ターゲットとなっている。このような高分子量物質除去の治療に用いられる膜を得るためには、従来の透析膜より膜の細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたり、空孔率を上げたり、膜厚を薄くすることによって

、膜の透水率を上げるのが好ましい。

- [0005] ところが、この改善を行うと親水性高分子の溶出が多くなり、かつ膜強度が低下するという課題が生ずる。親水性高分子の溶出が多くなると、人体にとって異物である親水性高分子の長期透析の間の体内蓄積が増えることにより副作用や合併症等を引き起こす可能性がある。また、膜強度の低下は、製造工程や輸送工程、取扱時に、糸へダメージを与え、そのため糸が破損し、治療中に血液リークを起こしやすいなどの問題に繋がる。
- [0006] 血液リークを抑制する手段としては、芯剤中の有機溶剤濃度をさらに下げ、ノズルから吐出後の紡糸原液の気相通過時間及び芯剤濃度の適正な範囲を見出す技術が開示されている(例えば、特許文献1参照)。すなわち、これは透水性をコントロールしつつ膜内面に薄い緻密層を形成させる方法である。しかし、膜内面の緻密層の形成状態は透水性に顕著に影響するため、透水性能の範囲を狭く設定するのが困難となる。
- [0007] 更に、前記した膜の細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたり、空孔率を上げたりすると、膜の外表面の親水性高分子の含有率が多くなる。その結果、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まることによって、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がり、さらには膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在して中空糸膜同士がくっつき(固着し)、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす。
- [0008] 上記した課題の内、エンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した方法が開示されている(例えば、特許文献2参照)。すなわち、この方法は、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率を5〜25質量%に関するものである。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在する親水性高分子を洗浄で除去する必要がある。この洗浄には多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記特許文献の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄がそれぞれ1時間ず

つ掛けて行われている。

また、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましい。しかし、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に、組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなる。従って、該湿潤操作の折の空気の追い出し性(プライミング性)が低下すると言う課題の発生に繋がる。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている(例えば、特許文献3、4参照)。しかし、該方法によると、適正な配合濃度範囲を逸脱すると親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響を及ぼすという課題を有する。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜束をモジュールに固定する際、接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

[0009] 上記したもう一つの課題である中空糸膜同士の固着を回避する方法としては、膜の外表面の開孔率を25%以上にする方法が開示されている(例えば、特許文献5参照)。確かに、該方法は固着を回避する方法としては好ましいが、開孔率が高いため膜強度が低くなり、その結果、前記した血液リークの課題に繋がる。また、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化する方法が開示されている(例えば、特許文献6参照)。しかし、該方法は、透水率が低いという課題を有している。

[0010] 特許文献7には、親水性高分子を含有する疎水性高分子中空糸膜において、親水性高分子の中空糸膜からの溶出が10ppm以下とする技術が開示されている。しかし、該技術は、従来の血液透析療法に比較して高い耐圧性やエンドトキシン排除性が求められる血液透析ろ過療法を意識した配慮はなされていない。例えば、外表面ポリビニルピロリドンの含有率、バースト圧、開孔率、平均孔面積に関する記載はなく、特に、重要な偏肉度、傷に起因するバースト圧に関して明示する記載はない。

[0011] 特許文献1:特開2000-107577号公報

特許文献2:特開2000-254222号公報

特許文献3:特開平2001-190934号公報

特許文献4:特許第3193262号公報

特許文献5:特開2001-38170号公報

特許文献6:特開2000-140589号公報

特許文献7:特開2001-170171号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0012] 本発明は、安全性およびモジュール組み立て性に優れた、慢性腎不全の治療に適した高透水性能を有する医療用中空糸型血液浄化器を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0013] 本発明は、親水性高分子を含有する疎水性高分子中空糸膜において、該親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が10ppm以下であり、かつ該親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合(含有率)が25〜50質量%であり、さらにバースト圧が0.5MPa以上の中空糸膜よりなる血液浄化器であり、該血液浄化器の透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上であることを特徴とする高透水性中空糸膜型血液浄化器である。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0014] 本発明に用いる中空糸膜は、親水性高分子を含有する疎水性高分子で構成されているところに特徴を有する。本発明における疎水性高分子の素材としては、例えば、再生セルロース、セルロースアセテート、セルローストリアセテートなどのセルロース系樹脂、ポリスルホンやポリエーテルスルホンなどのポリスルホン系樹脂、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート、エチレンビニルアルコール共重合体などが挙げられる。なかでも、透水率が $150\text{mL}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上の中空糸を得ることが容易なセルロース系樹脂やポリスルホン系樹脂が好ましい。また、膜厚を薄くすることが容易なため、セルロース系樹脂ではセルロースジアセテートやセルローストリアセテートが、ポリスルホン系樹脂ではポリエーテルスルホンが特に好ましい。
- [0015] 本発明に用いられる親水性高分子としては、特に限定されないが、疎水性高分子と溶液中でミクロな相分離構造を形成し得るものが好ましく用いられる。具体的には、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシルメチルセルロース、ポリ

ビニルピロリドン等を挙げることができる。安全性や経済性の観点から、ポリビニルピロリドンを用いることが好ましい。

- [0016] 本発明において、疎水性高分子に対する親水性高分子の膜中の含有率、すなわち疎水性高分子と親水性高分子の合計量に基づく親水性高分子の膜中における含有率は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であればよく、疎水性高分子が80〜99質量%、親水性高分子が1〜20質量%の比率であることが好ましい。疎水性高分子に対する親水性高分子の含有率が低すぎる場合、膜の親水性付与効果が不足する可能性があるため、該含有率は、2質量%以上がより好ましい。一方、該含有率が高すぎると、親水性付与効果が飽和し、かつ親水性高分子の膜からの溶出量が増大するため、後述の親水性高分子の膜からの溶出量が10ppmを超える場合がある。したがって、より好ましくは18質量%以下、さらに好ましくは15質量%以下、特に好ましくは12質量%以下、最も好ましくは9質量%以下である。本発明における中空糸膜は、血液浄化器に適した中空糸膜としての目的を損なわない限り、上記の疎水性高分子および親水性高分子以外の第3成分を含み得る。
- [0017] 本発明において、前記した親水性高分子の中空糸膜からの溶出量が10ppm以下であることが好ましい。該溶出量が10ppmを超えた場合、この溶出する親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こることがある。該特性を満足させる方法は限定されず、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の含有率を上記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。より好ましい親水性高分子の溶出量は8ppm以下、さらに好ましくは6ppm以下、特に好ましくは4ppm以下である。また、生体に対する安全性の点からは、親水性高分子の溶出量はゼロであることが好ましいが、親水性高分子の溶出量をゼロにすると血液接触面の親水性の度合いが低下し、血液適合性が低くなる可能性がある。従って、親水性高分子の溶出量は、0.1ppm程度の溶出は許容範囲と思われる。
- [0018] 好ましい実施態様では、親水性高分子を架橋することにより不溶化する。架橋方法や架橋度合い等は限定されない。架橋方法としては、例えば、 $\gamma$ 線、電子線、熱による架橋、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 $\gamma$ 線や電子線による架橋が好ましい。本発明では、モジュー

ルに脱気したRO水を液密に充填、密封し、10kGy〜60kGyの $\gamma$ 線を照射するのが好ましい。 $\gamma$ 線照射量が少なすぎると架橋が不十分になり溶出物量が増えることがあるため、15kGy以上の $\gamma$ 線を照射するのが好ましい。 $\gamma$ 線照射量が多すぎると、疎水性高分子、親水性高分子、ハウジングケース、ウレタン樹脂が分解・劣化する可能性があるため、50kGy以下がより好ましい。さらに好ましくは40kGy以下、特に好ましくは30kGy以下である。ここで、脱気したRO水とは、室温〜50℃に加温し、−500〜−750mmHgに減圧した状態で15分〜2時間攪拌したRO水を意味する。脱気されていない水を用いると、水中の溶存酸素により膜構成材料が酸化劣化し溶出物が増えることがある。

[0019] 本発明において、不溶化は、架橋後の膜をジメチルホルムアミドに浸漬したときの溶解性に関する。すなわち、架橋後の膜1.0gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解し不溶分の有無を目視観察して判定される。モジュールに液が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500mL/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/minで5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように200mL/minの純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールから中空糸膜を取り出し、フリーズドライしたものを不溶成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

[0020] 本発明においては、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における含有率が25〜50質量%である。外表面の親水性高分子の含有率が低すぎると、膜全体、特に膜内表面の親水性高分子の含有率が低くなりすぎ、血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。また乾燥膜の場合、プライミング性が低下することがある。血液透析器を血液浄化療法に使用する時には、生理食塩水などを血液透析器の中空糸膜内外部に流すことにより、湿潤化および泡抜きを行う必要がある。このプライミング操作において、中空糸膜の真円度や端部の潰れ、変形、膜素材の親水性などが、プライミング性に影響を与えと考えられる。疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜であって乾燥膜モジュールの場合には、中空糸膜の親水疎水バランスがプライミング性に大きく影響する。したがって、より好ましい親水性高分子の含有

率は27質量%以上、さらに好ましくは30質量%以上である。外表面の親水性高分子の含有率が高すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こしたり、または膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在して中空糸膜同士がくっつき(固着し)、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。したがって、より好ましい含有率は47質量%以下、さらに好ましくは45質量%以下である。

[0021] 中空糸膜の外表面における親水性高分子の含有率を上記した範囲にする方法としては、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の含有率を前記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等が挙げられる。また、製膜された中空糸膜を洗浄することも有効な方法である。製膜方法としては、ノズル出口のエアギャップ部の湿度調整、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等を最適化することが挙げられる。また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。該方法の中で、製膜条件としては、エアギャップ部の湿度および外部凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比の最適化が、洗浄方法としてはアルコール洗浄が特に有効である。

[0022] エアギャップ部は、外気を遮断するための部材で囲むのが好ましい。エアギャップ内部の湿度は、紡糸原液組成とノズル温度、エアギャップ長、外部凝固浴の温度、組成によって調整するのが好ましい。例えば、ポリエーテルスルホン／ポリビニルピロリドン／ジメチルアセトアミド／RO水＝10ー25／0.5ー12.5／52.5ー89.5／0ー10.0の範囲にある紡糸原液を、30ー60℃のノズルから吐出し、100ー1000mmのエアギャップを通過させ、濃度0ー70質量%、温度50ー80℃の外部凝固浴に導く場合、エアギャップ部の絶対湿度は0.01ー0.3kg/kg乾燥空気となる。エアギャップ部の湿度をこのような範囲に調整することにより、外表面開孔率および外表面平均孔面積、外表面親水性高分子含有率を適正な範囲にコントロールすることが可能である。

[0023] 内部凝固液としては、0ー80質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。内部凝固液濃度が低すぎると、中空糸膜内表面の緻密層が厚くなるため、溶質透過性が低下する可能性がある。より好ましい内部凝固液濃度は15質量%以上、さ

らに好ましくは25質量%以上、特に好ましくは30質量%以上である。また、内部凝固液濃度が高すぎると、緻密層の形成が不完全になりやすく、分画特性が低下する可能性がある。より好ましい内部凝固液濃度は70質量%以下、さらに好ましくは60質量%以下、特に好ましくは50質量%以下である。

[0024] 外部凝固液は0〜50質量%のDMAc水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時エンドトキシンの血液側への逆流の増大や、バースト圧の低下を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは40質量%以下、さらに好ましくは30質量%以下、特に好ましくは25質量%以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸原液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度の下限は、より好ましくは3質量%以上、さらに好ましくは5質量%以上である。

[0025] 本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に、実質的に延伸を掛けないことが好ましい。実質的に延伸を掛けないとは、ノズルから吐出された紡糸原液に弛みや過度の緊張が生じないように、紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度／凝固浴第一ローラー速度の比（ドラフト比）は0.7〜1.8が好ましい範囲である。ドラフト比が低すぎると、走行する中空糸膜に弛みが生じ生産性の低下に繋がることもある。従って、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上が特に好ましい。ドラフト比が大きすぎる場合には、中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.7以下、さらに好ましくは1.6以下、特に好ましくは1.5以下、最も好ましくは1.4以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより、細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防止できる。その結果、経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

[0026] 水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま綴に巻き取り、3,000〜20,000本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、親水性高分子



を除去する。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70〜130℃の熱水、または室温〜50℃、10〜40vol%のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に、中空糸膜束を浸漬して処理するのが好ましい。

(1)熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰のRO水に浸漬し、70〜90℃で15〜60分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作を、RO水を更新しながら3、4回繰り返して洗浄処理を行う。

(2)加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜束を、121℃で2時間程度処理する方法をとることもできる。

(3)エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4)遠心洗浄器に中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から40℃〜90℃の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら、トータル時間として30分〜5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法を2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がる可能性がある。また、処理温度が高すぎると親水性高分子の分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面親水性高分子の含有率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

[0027] なお、上記した親水性高分子の中空糸膜表面最表層の含有率は、後述のごとくESCA法で測定し算出したものであり、中空糸膜表面の最表層(表層からの深さ数Å〜数十Å)の含有率の絶対値を求めたものである。通常、ESCA法(最表層)では中空糸膜表面より深さが10nm(100Å)程度までの親水性高分子(PVP)含有量を測定可能である。

[0028] 本発明のもう1つの特徴は、血液浄化器に収納される中空糸膜のバースト圧が0.5MPa以上であり、該血液浄化器の透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上である。バースト圧が低すぎると、後述するような血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができなくなる。また、透水率が低すぎると、透析効率が低下する。透析効率を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりすることが有効だが、そう

すると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。しかし本発明の中空糸膜では、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものである。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、特に好ましくは $400\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、最も好ましくは $500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、特に好ましくは $1300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、特に好ましくは $1000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下である。

[0029] 本発明者らは、血液浄化器への使用に適した中空糸膜の物理的性質を検討した。通常、血液浄化器は、製品となる最終段階で、中空糸膜やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸膜内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは、不良品として廃棄されるあるいはその欠陥が修復される。このリークテストのエア圧力は、血液透析器の保証耐圧(通常 $500\text{mmHg}$ ( $0.067\text{MPa}$ ))の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常に加圧リークテストで検出できない中空糸膜の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程(主に滅菌や梱包)、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い(開梱や、プライミングなど)時に、中空糸膜の切断やピンホールを発生させ、ひいては治療時に血液がリークする等のトラブルの元になっていることを本発明者らは見出した。上記事象に関して鋭意検討したところ、臨床使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生につながる潜在的な糸の欠陥は、通常に加圧エアリークテストにおける圧力では検出することができず、より高い圧力が必要であり、また中空糸膜の偏肉発生を抑えることが、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効であることを見出し、本発明に至った。

[0030] 本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜の耐圧性能の指標であって、中空糸膜内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸膜が内部圧に耐えきれずに破裂(バースト)したときの圧力である。バースト

圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生が少なくなるので、0.5 MPa以上が好ましく、0.55 MPa以上がさらに好ましく、0.6 MPa以上が特に好ましい。バースト圧が低すぎると潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼に置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0 MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7 MPa未満、さらに好ましくは1.5 MPa未満、特に好ましくは1.3 MPa未満、特に好ましくは1.0 MPa未満である。

[0031] 本発明は、従来公知の膜強度等のマクロな特性により支配される血液リーク特性では長期透析における中空糸膜の安全性を十分に保証することができないという知見に基づいて見出したものである。すなわち、長期透析における血液リークの安全性を確保するには、マクロな特性に加え、上記したような潜在的な欠陥による欠点を含めた評価方法の確立について鋭意検討した結果、本発明を完成したものである。

[0032] 本発明における偏肉度とは、中空糸膜モジュール中の100本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りのことであり、最大値と最小値の比で示す。本発明では、100本の中空糸の最小の偏肉度は0.6以上であることを特徴とする。100本の中空糸に1本でも偏肉度0.6未満の中空糸が含まれると、その中空糸が臨床使用時のリーク発生となることがあるので、本発明の偏肉度は平均値でなく、100本中の最小値を表す。偏肉度は高い方が、膜の均一性が増し、潜在欠陥の顕在化が抑えられバースト圧が向上するので、より好ましくは0.7以上、さらに好ましくは0.8以上、特に好ましくは0.85以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークが起りやすくなる。

[0033] 中空糸膜の膜厚は10  $\mu$ m以上60  $\mu$ m以下であることが好ましい。膜厚が大きすぎると、透水性は高くても、移動速度の遅い中一高分子量物質の透過性が低下することがある。膜厚は薄い方が物質透過性が高まり、55  $\mu$ m以下がより好ましく、50  $\mu$ m以下がさらに好ましく、特に好ましくは47  $\mu$ m以下である。また、膜厚が小さすぎると、膜強度が低く、偏肉度を0.6以上としても、バースト圧が低くなることがある。そのため、膜厚は20  $\mu$ m以上がより好ましく、さらに好ましくは25  $\mu$ m以上、特に好ましくは

30  $\mu\text{m}$ 以上、最も好ましくは35  $\mu\text{m}$ 以上である。

[0034] 本発明における中空糸膜は、血液浄化用中空糸膜として好適に使用でき、特に血液透析や血液透析濾過、血液濾過など、腎不全患者の治療に適した中空糸膜として好適である。

[0035] このような血液浄化器に用いる中空糸膜の製造方法としては、前記した組成の疎水性高分子と親水性高分子との配合物を、該配合物を溶解する溶媒に溶解した溶液を用い、乾湿式法により好ましく製造される。前記したバースト圧を0.5MPa以上にするためには、前記したごとく中空糸膜の偏肉度を0.6以上にすることが有効である。該偏肉度を0.6以上にするためには、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜の紡糸ノズルは、一般的に、紡糸原液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられる。スリット幅とは、前記紡糸原液を吐出する外側環状部の幅を指す。このスリット幅のばらつきを小さくすることにより、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的には、スリット幅の最大値と最小値の比を1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を10  $\mu\text{m}$ 以下とすることが好ましく、7  $\mu\text{m}$ 以下とすることがより好ましく、さらに好ましくは5  $\mu\text{m}$ 以下、特に好ましくは3  $\mu\text{m}$ 以下である。また、ノズル温度を最適化する。ノズル温度は20ー100℃が好ましい。ノズル温度が低すぎると、室温の影響を受けやすくなりノズル温度が安定せず、紡糸原液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は30℃以上がより好ましく、35℃以上がさらに好ましく、40℃以上がよりさらに好ましい。また、ノズル温度が高すぎると、紡糸原液の粘度が下がりすぎ吐出が安定せず、または親水性高分子の熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは90℃以下、さらに好ましくは80℃以下、特に好ましくは70℃以下である。

[0036] さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化すること等が有効である。また、モジュールを組み立てる際、中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくな

るような工夫をする等も有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、使用するガイドは、中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避けるため、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものであることが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が、例えば、梨地加工されたフィルムを巻いた中空糸膜束をモジュール容器に挿入し、そのフィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

[0037] 中空糸膜への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる方法や、製膜用の紡糸原液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜の膜厚よりも小さな孔径を有するフィルターを用いて紡糸原液をろ過するのが好ましい。具体的には、均一溶解した紡糸原液を、溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10〜50  $\mu\text{m}$ の焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えばよいが、ろ過処理を何段階かに分けて行うことが、ろ過効率およびフィルター寿命を延ばすために好ましい。フィルターの孔径は10〜45  $\mu\text{m}$ がより好ましく、10〜40  $\mu\text{m}$ がさらに好ましく、10〜35  $\mu\text{m}$ がよりさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。

また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸原液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。具体的には、溶解タンク内を−100〜−750mmHgに減圧した後、タンク内を密閉し5分〜30分間静置する。この操作を数回繰り返して脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分〜5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果により親水性高分子が分解、劣化することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

[0038] また、本発明においては、中空糸膜外表面の開孔率が8〜25%であることや、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が0.3〜1.0  $\mu\text{m}^2$ であることが前記し

た特性を付与するために有効であり好ましい。開孔率や平均孔面積が小さすぎる場合には、透水率が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させる際、膜外表面に存在する親水性高分子が介在して中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす場合がある。そのため、開孔率は9%以上がより好ましく、10%以上がさらに好ましい。また、平均孔面積は $0.4 \mu\text{m}^2$ 以上がより好ましく、 $0.5 \mu\text{m}^2$ 以上がさらに好ましく、 $0.6 \mu\text{m}^2$ 以上がよりさらに好ましい。逆に開孔率や平均孔面積が大きすぎる場合には、バースト圧が低下することがある。そのため、開孔率は23%以下がより好ましく、20%以下がさらに好ましく、17%以下が特に好ましく、最も好ましくは15%以下である。また、平均孔面積は $0.95 \mu\text{m}^2$ 以下がより好ましく、 $0.90 \mu\text{m}^2$ 以下がさらに好ましい。

[0039] 膜中の疎水性高分子に対する親水性高分子の含有率を上記範囲にコントロールする具体的手段として、例えば、紡糸原液中の疎水性高分子と親水性高分子の組成比を95:5〜67:33にしたり、外部凝固液の条件を5〜40質量%に調製したり、製膜後に熱水洗浄やアルコール洗浄を施すことにより達成することが可能である。

[0040] 本発明においては、前記した中空糸膜の外表面における親水性高分子の含有率の最適化とバースト圧との最適化について、別個の技術として鋭意検討を進め本発明に至ったものであるが、驚くべきことに、一見無関係に見える両技術を同時に実行することによって、下記のような予想外の相乗効果があることを見出し本発明に至ったものである。すなわち、近年、血液透析療法においては、従来用いられてきた拡散の効果を主眼においた血液透析療法に濾過の効果を加え、低分子タンパク領域までの除去を目的とした血液濾過透析療法が考案され、注目を集めている。血液濾過透析療法においては、ポンプ負荷などにより血液と透析液との間でより高い圧力差を生じさせることにより、血液と透析液との間で強制的に液置換を行う。したがって、中空糸膜には従来にない耐圧性が求められる。そのため、従来では特に問題とされなかった潜在的な膜の欠陥が、本療法では顕在化する可能性が考えられる。そこで、バースト圧を一定値以上にすることにより膜の欠陥を予め検知でき、製品として十分に血液濾過透析療法に対応可能な安全性を確保できることを見出した。また、血液濾過透析療法では、先述のように血液と透析液との間で大量の液置換を行う。すな

わち、モジュール血液入口部では血液から透析液の方向へ順濾過が生じ、血液出口部では透析液から血液の方向へ逆濾過による透析液の逆流が生じる。このとき、中空糸膜中の膜素材由来の溶出物や透析液中に含まれるエンドトキシン等が血液中に混入した場合、アナフィラキシー様反応など重篤な症状を呈する危険性が指摘されている。本発明の中空糸膜は、外表面の親水性高分子量を特定の範囲にし、また膜面開孔率、開孔面積を特定の範囲にすることにより、透水率が高い(すなわち膜孔径が大きく空隙率の高い)中空糸膜においても、血液ろ過や血液透析ろ過使用時にリークを起こさず、血液中への異物の混入を抑制するという溶質除去性と安全性を高い次元で両立させたものである。

### 実施例

[0041] 以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

#### [0042] 1. 透水率

透析器の血液出口部回路(圧力測定点よりも出口側)を鉗子により封止し全濾過回路とした。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃恒温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出したろ液質量を1/100gまで測定する。膜間圧力差(TMP)は

$$\text{TMP} = (\text{Pi} + \text{Po}) / 2$$

[ここでPiは透析器入り口側圧力、Poは透析器出口側圧力である。]で表される。TMPを4点変化させ濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水率(mL/hr/mmHg)を算出した。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定した。中空糸膜の透水率は膜面積と透析器の透水率から算出した。

$$\text{UFR(H)} = \text{UFR(D)} / A$$

[ここでUFR(H)は中空糸膜の透水率(mL/m<sup>2</sup>/hr/mmHg)、UFR(D)は透析器の透水率(mL/hr/mmHg)、Aは透析器の膜面積(m<sup>2</sup>)である。]

#### [0043] 2. 膜面積の計算

透析器の膜面積は、中空糸膜の内径基準として求めた。

$$A=n \times \pi \times d \times L$$

[ここで、 $n$ は透析器内の中空糸膜本数、 $\pi$ は円周率、 $d$ は中空糸膜の内径(m)、 $L$ は透析器内の中空糸膜の有効長(m)である。]

[0044] 3. バースト圧

約10000本の中空糸膜よりなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をした。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5MPaの割合で加圧した。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂(バースト)し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とした。

[0045] 4. 偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察した。一視野中、最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

$$\text{偏肉度} = \text{最薄部厚さ} / \text{最厚部厚さ}$$

なお、偏肉度=1で膜厚が完璧に均一となる。

[0046] 5. 親水性高分子の溶出量

親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた方法で抽出し、該抽出液中のポリビニルピロリドンを経験法で定量した。

すなわち、中空糸膜1gに純水100mlを加え、70℃で1時間抽出した。得られた抽出液2.5mlに、0.2モルクエン酸水溶液1.25ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mlを加えよく混合し、室温で10分間放置した後に470nmでの吸光度を測定した。定量は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い求めた検量線にて行った。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで通液した。その後血液側から透析液側に200mL/minでろ過をかけながら3分間通液した後にフリーズドライをして乾燥膜を得て、該乾燥膜を用いて上記定量を行った。

[0047] 6. 親水性高分子の外表面における含有率

親水性高分子の疎水性高分子に対する含有率は、X線光電子分光法(ESCA法)



で求めた。疎水性高分子としてポリスルホン系高分子を、親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

中空糸膜1本を試料台に貼り付けてX線光電子分光法(ESCA法)で測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置:アルバック・ファイ ESCA5800

励起X線:MgK $\alpha$ 線

X線出力:14kV, 25mA

光電子脱出角度:45°

分析径:400  $\mu$ m $\phi$

パスエネルギー:29.35eV

分解能:0.125eV/step

真空度:約 $10^{-7}$ Pa以下

窒素の測定値(N)と硫黄の測定値(S)から、次の式により表面でのPVP含有率を算出した(ここで、ポリビニルピロリドンの分子量を111、ポリエーテルスルホンの分子量を232、ポリスルホンの分子量を442とした)。

<PVP添加PES(ポリエーテルスルホン)膜の場合>

PVP含有率(Hpvp)[質量%]

$$=100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

<PVP添加PSf(ポリスルホン)膜の場合>

PVP含有率(Hpvp)[質量%]

$$=100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

[0048] 7. 膜中の親水性高分子の含有率

親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。サンプルを、真空乾燥器を用いて、80℃で48時間乾燥させ、その10mgをCHNコーダー(ヤナコ分析工業社製、MT-6型)で分析し、窒素含有量からPVPの含有率を下記式で計算し求めた。

$$\text{PVPの含有率(質量\%)} = \text{窒素含有量(質量\%)} \times 111 / 14$$

[0049] 8. 中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真(SEM写真)を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトは、例えばImage Pro Plus (Media Cybernetics, Inc.)を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように強調・フィルタ操作を実施した。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積(A)、および測定範囲内の孔の面積の累計(B)を求めて開孔率( $\%$ ) $=B/A \times 100$ で求めた。これを10視野実施してその平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

[0050] 9. 中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施してすべての孔面積の平均を求めた。

[0051] 10. 中空糸膜の膜厚み

倍率200倍の投影機で中空糸膜の断面を投影し、各視野内で最大、最小、中程度の大きさの中空糸の内径(A)および外径(B)を測定し、各中空糸の膜厚を次式で求め、30視野90個の中空糸の膜厚の平均を算出した。

$$\text{膜厚} = (B - A) / 2$$

[0052] 11. エンドトキシン濃度

エンドトキシン濃度200EU/Lの透析液をモジュールの透析液入り口より流速500 ml/minで送液し、中空糸膜の外側から内側へエンドトキシンを含有する透析液をろ過速度15ml/minで2時間ろ過を行い、中空糸膜の外側から中空糸膜の内側へろ過された透析液を貯留し、該貯留液のエンドトキシン濃度を測定した。エンドトキシン濃度はリムルスESIIテストワコー(和光純薬工業社製)を用い、取扱説明書に記載の方法(ゲル化転倒法)に従って分析を行った。

[0053] 12. 血液リークテスト

生理食塩水にてプライミングしたモジュールを用いて、クエン酸を添加して凝固を抑制した37°Cの牛血液を、血液浄化器に200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液をろ過した。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とした。60分後に血液浄化

器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察した。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール数を調べた。

[0054] 13. 中空糸膜の固着性

中空糸約10,000本を束ね、30mm  $\phi$  - 35mm  $\phi$  のモジュールケースに装てんし、2液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成した。各水準5本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントした。

[0055] (実施例1)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル(R)5200P)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)2.5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)77.5質量%、RO水3質量%を50℃で均一に溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。製膜溶液を15  $\mu$ m、15  $\mu$ mの2段の焼結フィルターに順に通した後、80℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め-700mmHgで30分間脱気処理した60質量%DMAc水溶液を用いて吐出し、紡糸管により外気と遮断された400mmの乾式部を通過後、60℃の20質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま総に捲き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60  $\mu$ mであり、最大61  $\mu$ m、最小59  $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、製膜溶液のドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.21kg/kg乾燥空気であった。

[0056] 該中空糸膜約10,000本の束の周りに中空糸束側表面が梨地加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、80℃の熱水中で30分間×4回洗浄した。洗浄終了後、40℃の窒素雰囲気中で乾燥処理を行った。紡糸工程中、中空糸膜が接触するローラーは表面が鏡面加工されたもの、ガイドはすべて表面が梨地加工されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は198.5  $\mu$ m、膜厚は28.5  $\mu$ mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、4.3質量%であった。

[0057] このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行

った。その結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

[0058] 該血液浄化器内に予め脱気処理したRO水を充填し25kGyの $\gamma$ 線を照射して架橋処理を行った。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は8ppmであり、問題ないレベルであった。

[0059] 該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を、以後の試験に用いた。また、血液浄化器から中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸膜外側から中空糸膜内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

[0060] (比較例1)

実施例1と同じ製膜溶液をフィルターを通過させないこと、および洗浄しないこと以外は実施例1と同様にして、湿潤中空糸膜束を得た。このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で $\gamma$ 線を照射し架橋処理を行った。得られた中空糸膜の内径は199.3 $\mu$ m、膜厚は28.7 $\mu$ mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、9.6質量%であった。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器から中空糸膜を取り出し、顕微鏡にて観察したところ、未溶解成分の混入と思われる瘤状の欠陥が観察されたものがあった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、3本に血球リークがみられた。偏肉度、バースト圧が低いことから薄膜部の強度不足及び／又は欠陥があったものと思われる。エンドトキシン透過試験の結果、中空糸内側に透過したエンドトキシンが観察された。この原因としては、洗浄を行わなかったため、中空糸膜外表面のPVP含有率が増加し、エンドトキシンが通過し易くなったものと思われる。その他の分析結果を表1に示した。

[0061] (比較例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスセル(R)5200P)16質量%、

ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)6質量%、DMAc75質量%、水3質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。この製膜溶液を100  $\mu$ mのフィルターに通した後、60℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として、予め-700mmHgで2時間脱気処理した30質量%DMAc水溶液を用いて同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmの乾式部を通過後、濃度10質量%、60℃のDMAc水溶液中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均100  $\mu$ mであり、最大110  $\mu$ m、最小90  $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.22、ドラフト比は2.41、乾式部の絶対湿度は0.11kg/kg乾燥空気であった。得られた中空糸膜は40℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、湿潤状態のまま巻き上げ空気中で50℃で乾燥した。得られた中空糸膜の内径は197.8  $\mu$ m、膜厚は29.2  $\mu$ mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、7.4質量%であった。

[0062] このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器に純水を充填した状態で、25kGyの吸収線量で $\gamma$ 線を照射して架橋処理を行った。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は12ppmであった。中空糸膜の洗浄不十分が考えられた。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、2本に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎることで、ピンホールの発生及び／または破れが発生したものと思われる。エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンが検出された。外表面PVP量が多く、開孔率も大きいためエンドトキシンが透過し易くなったものと推測する。その他の分析結果を表1に示した。

[0063] (実施例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクス(R)4800P)18質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)3.5質量%、DMAc73.5質量%、水5

質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-700mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し10分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15  $\mu$  m、15  $\mu$  mの2段のフィルターに通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め-700mmHgで2時間脱気処理した50質量% DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された300mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45  $\mu$  mであり、最大45.5  $\mu$  m、最小44.5  $\mu$  m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.12kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。

- [0064] 該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄した後、水に置換し、60℃の窒素気流中で乾燥した。得られた中空糸膜の内径は198.5  $\mu$  m、膜厚は28.5  $\mu$  mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、7.3質量%であった。このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器は、親水性高分子の架橋処理を行わずに以降の分析に供した。 $\gamma$ 線未照射の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は6ppmと良好であった。また血液浄化器から中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。牛血液を用いた血液リークテストでは、血球リークはみられなかった。また、エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

- [0065] (比較例3)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスセル(R)7800P)22質量%、

ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-30)9質量%、DMAc66質量%、水3質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-350mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を2回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を30  $\mu$  m、30  $\mu$  mの2段のフィルターに通した後、50℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め減圧脱気した50質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された300mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45  $\mu$  mであり、最大45.5  $\mu$  m、最小44.5  $\mu$  m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.07kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は40℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。得られた10,000本の中空糸膜束は洗浄を行わず、そのまま空気雰囲気中で40℃で乾燥した。得られた中空糸膜の内径は199.5  $\mu$  m、膜厚は29.0  $\mu$  mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、7.7質量%であった。

[0066] 乾燥後の中空糸膜束には固着が観察され、血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず、血液浄化器を組み立てることが出来なかった。分析結果を表1に示した。

[0067] (比較例4)

実施例1と同じ製膜溶液を、30  $\mu$  m、15  $\mu$  mの2段のフィルターに通した後、中空形成剤として予め減圧脱気した60質量%DMAc水溶液を用いて80℃に加温したチューブインオリフィスノズルから同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された400mmの長さの乾式部を通過後、70℃のRO水からなる凝固浴中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60  $\mu$  mであり、最大62  $\mu$  m、最小58  $\mu$  m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.07、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.28kg/kg乾燥空気であった。凝固浴より引き揚げた中空糸膜を、次いで温度60℃の水洗浴に45秒間浸漬した後巻き上げ、70℃の乾熱オーブンで乾燥した。得られた中空糸膜の内径は200.2  $\mu$  m、膜厚は30.5  $\mu$  mであった。中空糸膜中の親水性高

分子の含有率を測定したところ、6.3質量%であった。

[0068] このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、エアリークテストを行った。その結果、モジュール接着部から気泡が発生するものがみられた。中空糸同士の固着に起因する接着不良を起こしたものと思われる。架橋処理を行っていない血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は12ppmであった。中空糸膜の洗浄不足と親水性高分子が未架橋であることが原因と考えられた。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストでは、血球リークはみられなかった。また、エンドトキシン通過テストの結果、ろ液中エンドトキシン濃度は10EU/Lであり、若干高いレベルであった。得られた血液浄化器の分析結果を表1に示した。

[0069] (比較例5)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル(R)5200P)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)7.5質量%、DMAc72.5質量%、水3質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を、フィルターに通さずに、50℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め減圧脱気した75質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、70℃水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 $\mu$ mであり、最大64 $\mu$ m、最小56 $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.14、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.23kg/kg乾燥空気であった。得られた中空糸膜を水洗し溶媒を除去した後、約10,000本の束に巻き上げた。ついで、30質量%、50℃のグリセリン水溶液に1時間浸漬した後、80℃で乾燥した。得られた中空糸膜の内径は197.8 $\mu$ m、膜厚は30.3 $\mu$ mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、6.1質量%であった。

[0070] このようにして得られた中空糸膜束は、膜表面にグリセリンを付着させているため中



中空糸同士の固着はみられなかったが、組立てた血液浄化器は、端部ウレタンオリゴマー量が多く十分な安全性を保障できるものではなかった。該血液浄化器に、水を充填した状態で25kGyの吸収線量で $\gamma$ 線を照射した。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は13ppmであった。中空糸膜の洗浄不足および充填液に含まれるグリセリンの影響により親水性高分子の架橋が阻害されたものと考えられた。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストでは、モジュール30本中、4本に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎるものが原因と思われた。エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは非常に高いレベルであった。外表面開孔率および孔面積が大きいたことが原因と考えられた。その他の分析結果を表1に示した。

[0071] (実施例3)

ポリスルホン(アモコ社製P-3500)18質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)9質量%、DMAc68質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-300mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15 $\mu$ m、15 $\mu$ mの2段のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め減圧脱気した35質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 $\mu$ mであり、最大61 $\mu$ m、最小59 $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は0.06kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、45℃の窒素気流中で乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは、表面が

鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は $201.2\text{ }\mu\text{m}$ 、膜厚は $43.8\text{ }\mu\text{m}$ であった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、8.8質量%であった。

- [0072] 得られた中空糸膜でモジュールを作製し、リークテストを行った結果、中空糸同士の間固着に起因するような接着不良は認められなかった。このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内にRO水を充填し、 $25\text{ kGy}$ の吸収線量で $\gamma$ 線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は $7\text{ ppm}$ であり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、 $0.1\text{ MPa}$ の圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が $30\text{ mmAq}$ 以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器から中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量 $200\text{ mL/min}$ 、ろ過速度 $10\text{ mL/min}$ で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

- [0073] (実施例4)

ポリスルホン(アモコ社製P-1700)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)5質量%、DMAc73質量%、水5質量%を $50^{\circ}\text{C}$ で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を $-400\text{ mmHg}$ まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を $15\text{ }\mu\text{m}$ 、 $15\text{ }\mu\text{m}$ の2段のフィルターに通した後、 $40^{\circ}\text{C}$ に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、減圧脱気された35質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された $600\text{ mm}$ のエアギャップ部を通過後、 $50^{\circ}\text{C}$ の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 $60\text{ }\mu\text{m}$ であり、最大 $61\text{ }\mu\text{m}$ 、最小 $59\text{ }\mu\text{m}$ 、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は $0.07\text{ kg/kg}$ 乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、 $85^{\circ}\text{C}$ の水洗槽を45秒間通過させ、溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。該中空糸膜約10,000本

の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、45℃の窒素気流中で乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは、表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は201.2  $\mu$ m、膜厚は43.8  $\mu$ mであった。中空糸膜中の親水性高分子の含有率を測定したところ、5.2質量%であった。

- [0074] 得られた中空糸膜を用いて評価用モジュールを組立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内にRO水を充填し、25kGyの吸収線量で $\gamma$ 線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器から中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量7ppmであり問題ないレベルであった。該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器から中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

- [0075] [表1]

表 1

	透水性	バースト圧 (NPa)	偏肉度	血液 リーク (本)	PVP 溶出量 (ppm)	外表面 PVP 含有率 (%)	外表面 開孔率 (%)	外表面 平均 孔面積 ( $\mu\text{m}^2$ )	固着数 (本)	膜中PVP 含有率 (質量%)	エンド トキシシン 透過	不溶 成分
実施例 1	510	0.6	0.71	0	8	33	21	0.6	0	4.3	ND	有
実施例 2	342	0.6	0.90	0	6	27	19	0.5	0	7.3	ND	無
実施例 3	602	0.7	0.82	0	7	29	13	0.8	0	8.8	ND	有
実施例 4	290	0.6	0.88	0	7	32	24	0.9	0	5.2	ND	有
比較例 1	498	0.2	0.47	3	8	51	19	0.5	11	9.6	×	有
比較例 2	526	0.3	0.41	2	12	52	32	1.2	0	7.4	×	有
比較例 3	—	—	—	—	14	57	5	0.2	30	7.7	—	無
比較例 4	488	0.7	0.72	0	12	44	21	0.2	3	6.3	×	無
比較例 5	502	0.2	0.43	4	13	48	27	0.4	0	6.1	×	有

透水性:  $\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$

### 産業上の利用可能性

- [0076] 本発明の中空糸型血液浄化器は、安全性およびモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する医療用中空糸型血液浄化器として好適である。

## 請求の範囲

- [1] 親水性高分子を含有する疎水性高分子中空糸膜において、該親水性高分子の中  
空糸膜よりの溶出が10ppm以下であり、かつ該親水性高分子の中空糸膜の外表面  
における存在割合が25〜50質量%であり、さらにバースト圧が0.5MPa以上の中  
空糸膜よりなる血液浄化器であり、該血液浄化器の透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$   
以上であることを特徴とする高透水性中空糸膜型血液浄化器。
- [2] 前記中空糸膜外表面の開孔率が8〜25%であることを特徴とする請求項1に記載の  
高透水性中空糸膜型血液浄化器。
- [3] 前記中空糸膜外表面における平均孔面積が $0.3\sim 1.0\mu\text{m}^2$ であることを特徴とす  
る請求項1あるいは2に記載の高透水性中空糸型血液浄化器。
- [4] 前記中空糸膜の偏肉度が0.6以上であることを特徴とする請求項1〜3のいずれか  
に記載の高透水性中空糸型血液浄化器。
- [5] 前記中空糸膜の膜厚が $10\sim 60\mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項1〜4のいずれか  
に記載の高透水性中空糸型血液浄化器。
- [6] 前記疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合が1〜20質量%であることを  
特徴とする請求項1〜5のいずれかに記載の高透水性中空糸膜型血液浄化器。
- [7] 前記親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1〜6のいず  
れかに記載の高透水性中空糸膜型血液浄化器。
- [8] 前記親水性高分子は架橋され不溶化していることを特徴とする請求項1〜7のいず  
れかに記載の高透水性中空糸膜型血液浄化器。